

**Kombinierte Radio- und Chemotherapie
an einem überpflanzten Humantumor,
GW-39, in der Hamsterbackentasche**

von
Erika Ammersdörfer
aus
Nürnberg

1968

Aus der Klinik für Innere Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Kombinierte Radio- und Chemotherapie an einem überpflanzten Humantumor, GW-39, in der Hamsterbackentasche

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Erika Ammersdörfer

aus

Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg

Komplexe Radio- und Chemotherapie
an einem überlebensfähigen Humantumor,
GW-39, in der Hamsterbackentasche

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
an der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. A. Kröncke
Referent: Professor Dr. L. Demling
Tag der mündlichen Prüfung: 10. 12. 1968

Erste Annahmestricher

Nürnberg

Meinem Vater

Für die Überlassung des Themas bedanke
ich mich bei Herrn Prof. Dr. S. Witte.

Herrn Dr. Dr. David H. Goldenberg danke
ich für die Hilfe bei der Durchführung
der Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

Seite 1 ff:	Einleitung
Seite 2 ff:	Material und Methodik
Seite 5 ff:	Ergebnisse
Seite 44 ff:	Diskussion
Seite 55 ff:	Zusammenfassung
Seite I-III:	Literaturverzeichnis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548619_0065

Einleitung:

Der Begriff der "Syncarcinocolyse" wurde 1948 von K.H. Bauer (1) vorgeschlagen, um auszudrücken, daß verschiedene Substanzen, die am gleichen Substrat, aber an verschiedenen Stellen desselben angreifen, dadurch ihre Wirkung kumulieren oder potenzieren sollen. So soll eine Zelle durch gleichzeitige Anwendung von Kern-, Plasma-, Spindel- oder Chromosomen-Enzymgiften schneller geschädigt werden als nur durch die Solitärwirkung eines Einzelagens.

Aus der Vorstellung heraus, daß ein wechselseitiges Zusammenspiel chemisch-toxisch wirkender Substanzen und die physikalische Zellschädigung der ionisierenden Strahlen einen synergistischen Hemmeffekt auf das Zellwachstum maligner Tumoren haben könnten, wurden zahlreiche Experimente angestellt. Die älteren Arbeiten auf diesem Gebiet wurden größtenteils von Bane, Conrad und Tarnowski (2) zusammengestellt. Über die klinischen Ergebnisse der Kombinationsbehandlung mit ionisierenden Strahlen und tumorhemmenden Substanzen wurde von Hodnett (3) eine Übersicht gegeben. Die bisher vorliegenden Ergebnisse aus der Literatur zeigen, daß die Ergebnisse über eine kombinierte Strahlen- und Chemotherapie widerspruchsvoll sind. Wir haben deshalb ein experimentelles Modell entwickelt, mit dem man die tumorhemmende Wirkung der Strahlenbehandlung allein, der Chemotherapie allein, sowie beide in verschiedenen Kombinationen untersuchen kann. Um das Tiermodell der Klinik möglichst nahe zu bringen, haben wir ausschließlich den vom Kolon stammenden Humantumor, GW-39, verwendet, der zur dauerhaften Transplantation in das Wirtstier gebracht wurde (4). Die verschiedenen Behandlungsversuche begannen, sobald der Transplantattumor ein exponentielles Wachstumsverhalten zeigte, wobei die Entwicklung einer konstant reproduzierbaren Wachstumskurve des Tumors die Voraussetzung für entsprechende Tiertests ist. Wir haben uns zur Aufgabe gemacht, die Wirkung einer Kombinationstherapie mit verschiedenen Zytostatika und Röntgenstrahlen auf den in der Backentasche des Goldhamsters wachsenden Human-

tumor, GW-39, zu untersuchen.

Material und Methodik:

Die Heterotransplantierbarkeit und das Wachstumsverhalten des Tumors, GW-39, wurden ebenso wie erste chemotherapeutische Beobachtungen bereits mitgeteilt (4,5,6). Wir hielten die GW-39 Tumoren durch Serienpassage in der Backentasche des Goldhamsters (Mesocricetus auratus). Die Transplantattumoren wuchsen ohne Vorbehandlung des Wirtstieres an. Trotz dieser für Therapieversuche günstigen Eigenschaften haben die Tumoren ihre Humanantigenität behalten (6,7). Unter aseptischen Bedingungen wurden die Tumoren 3-4 Wochen nach der Überpflanzung herausgeschnitten, mit der Hand homogenisiert und eine 20%ige Suspension in steriler Penicillin-Streptomycin-Kochsalz-Lösung (100E/ml Penicillin, 0,6mg/ml Streptomycin) hergestellt. 0,1ml dieser Zellaufschwemmung injizierten wir mit einer dünnen Kanüle in beide Backentaschen von Hamstern beiderlei Geschlechts (Gewicht 50-70g). Das Tumorstadium wurde durch Bestimmung der Wachstumsfaktoren in 2-3tägigen Abständen verfolgt, wobei der Wachstumsfaktor als ein Vielfaches des Tumorausgangsvolumens definiert ist (8). Das Volumen wurde mit Hilfe der Schublehre an der herausgestülpten Backentasche des mit N-Methyl-cyclohexenylmethyl-barbitursäure narkotisierten Hamsters durch Messung von Länge, Breite und Höhe des Tumors bestimmt.

Die Tiere erhielten Altromin-R-Futter mit Zusatz von Körnermischfutter und Haferflocken. Karotten wurden zweimal wöchentlich zugelegt, sodaß die Gabe von Trinkwasser entbehrlich war.

Für die Experimente einer mit Röntgenstrahlen kombinierten Chemotherapie wurden 10-15 Hamster, in deren Backentaschen die gleiche Suspension von Tumorgewebe transplantiert worden war, willkürlich in vier Gruppen eingeteilt: Eine Gruppe bekam nur Chemotherapie, die zweite Gruppe wurde nur bestrahlt, die dritte Gruppe bekam Chemotherapie und Bestrahlung gleichzeitig, die vierte diente als Kontrollgruppe.

Die Therapie setzte 7 Tage nach der Überpflanzung ein, nachdem sich das Wachstumsverhalten der Tumoren in der exponentiellen Wachstumsphase befand. Von den täglich frisch hergestellten Lösungen handelsüblicher Präparate wurden den Tieren 0,1ml/10g Körpergewicht täglich einmal intraperitoneal injiziert. Cytosin-Arabinosid wurde wegen seiner raschen Ausscheidung über die Nieren täglich dreimal in gleichmäßigen Abständen gegeben, um einen möglichst konstanten Blutspiegel zu erhalten.

Folgende Präparate wurden durch Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung auf die jeweils gewünschte Konzentration gebracht:

- 1, SP-I (Proresid^R, Sandoz)
- 2, Fluoro-uracil "Roche" (5-Fluoruracil, Hoffmann-LaRoche)
- 3, Endoxan (Cyclophosphamid, Asta)
- 4, Sanamycin (Actinomycin-C, Bayer)
- 5, Natulan (Ibenzmethylin, Hoffmann-LaRoche)
- 6, Cytosin-Arabinosid (1-β-Arabinofuranosylcytosin, Mack-AC-1075)

Die Röntgenbestrahlung erfolgte mit einem Siemens-Dermopan-Gerät unter folgenden Bedingungen: 29 KV Röhrenspannung, 0,3 mm Al-Filter, 25 mA, 15 cm Focus-Tumorabstand, Oberflächenleistung 841 r/min. Die herausgestülpte Backentasche des anaesthetisierten Tieres wurde jeweils mit der halben Strahlendosis von jeder Seite (von oben und von unten) bestrahlt, während das übrige Tier mit weichen Bleistreifen vollständig abgedeckt war und die nichtbestrahlte Backentasche in situ blieb (Abb.1a). Bestrahlt wurde am 3. Tag nach Therapiebeginn, also 10 Tage nach der Transplantation des Tumors in die Hamsterbackentasche. Bei der dreimaligen Bestrahlung erfolgte die Behandlung am 1., 3. und 5. Tag nach Therapiebeginn.

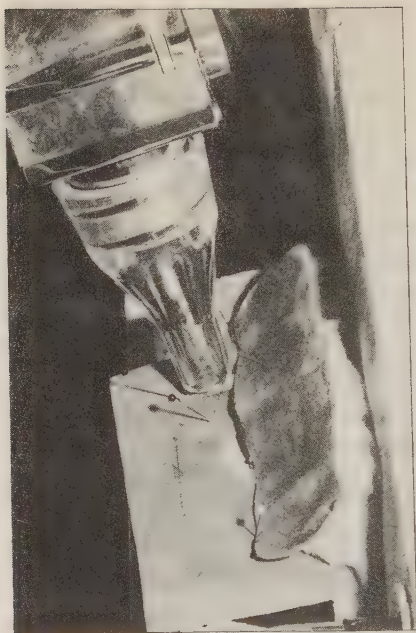


Abb.1a: Die herausgestülpte Backentasche während der Bestrahlung. Das übrige Tier ist mit einem weichen Bleistreifen abgedeckt.

Um die Ergebnisse der einzelnen Versuchsgruppen vergleichen zu können, wurde die Hemmung des Tumorwachstums am Tage nach Therapieende, d.h. am 15. Tag nach der Transplantation, sowie 4 und 7 Tage nach der letzten Injektion in Prozent berechnet. Die Berechnung erfolgte nach einem bereits publizierten Umrechnungsmodus (8). Die relative Letalität ist die Differenz zwischen der Sterblichkeit der Kontrolltiere und der Sterblichkeit der behandelten Tiere und wurde für den 7. Tag nach Therapieende in Prozent angegeben. Der mittlere Fehler der Mittelwerte der Wachstumsfaktoren wurde für jede Versuchsgruppe nach der Formel $\sigma = \sqrt{\frac{\sum (\Delta x)^2}{n \cdot (n-1)}}$ errechnet, wobei die Streubreite in Prozent angegeben wird. (σ = Streuung des Mittelwertes aller Wachstumsfaktoren, Δx = Differenz zwischen dem Mittelwert und jedem einzelnen Wachstumsfaktor, n = Anzahl der Wachstumsfaktoren).

Ergebnisse:

Die Beobachtungen über den Effekt einer alleinigen Röntgenbestrahlung dieses Transplantattumors sprechen für sein relativ geringes Ansprechen auf eine einmalige Strahlendosis, wie sich aus Abb. 1 - 5 ergibt. Das Wachstum der bei der Bestrahlung in situ gebliebenen rechten Backentasche verhält sich nach Abb. 1-5 genau wie das der Kontrolltiere. Daraus kann man schließen, daß die Strahleneinwirkung eine direkte lokale Schädigung der bestrahlten Geschwulstzellen bewirkt und keinen systemischen Einfluß auf das unbehandelte Tumorgewebe hat.

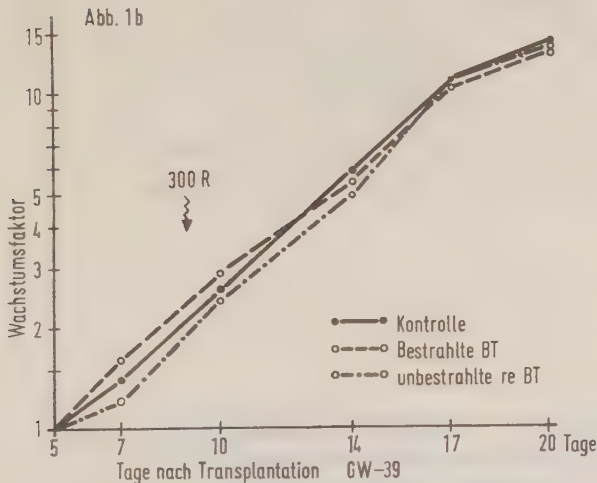


Abb.1b: Wachstumskurve bestrahlter (Gesamtdosis: 300 R) und unbestrahlter GW-39 Tumoren. Jeder Punkt entspricht dem Durchschnittswert der Wachstumsfaktoren von ca. 10-15 Tumoren.

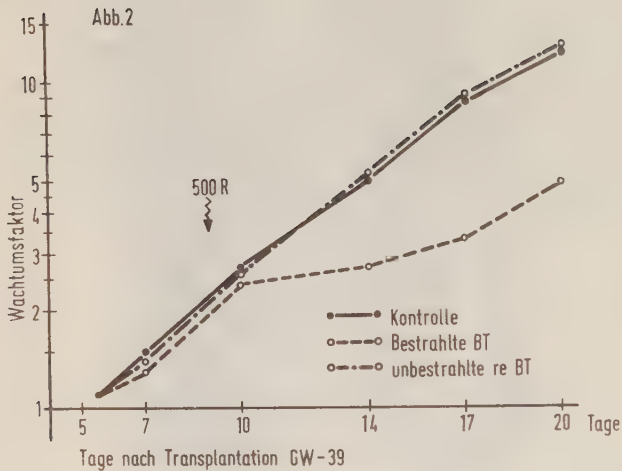


Abb.2: Wachstumskurve bestrahlter (Gesamtdosis 500 R) und unbestrahlter GW-39 Tumoren. Jeder Punkt entspricht dem Durchschnittswert der Wachstumsfaktoren von ca. 10 Tumoren.

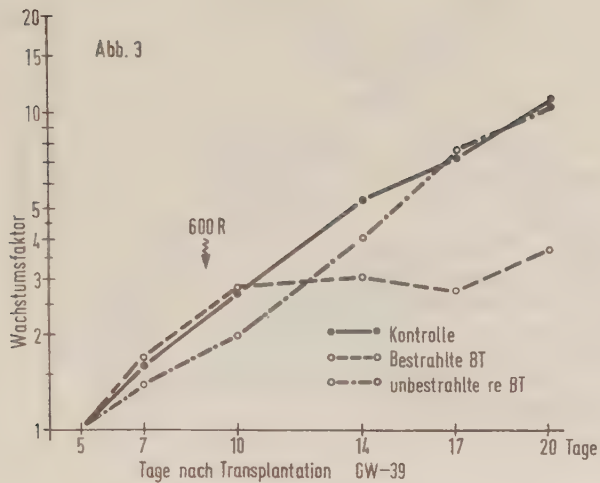


Abb.3: Wachstumskurve bestrahlter (Gesamtdosis: 600 R) und unbestrahlter GW-39 Tumoren. Jeder Punkt entspricht dem Durchschnittswert der Wachstumsfaktoren von ca. 10 Tumoren.

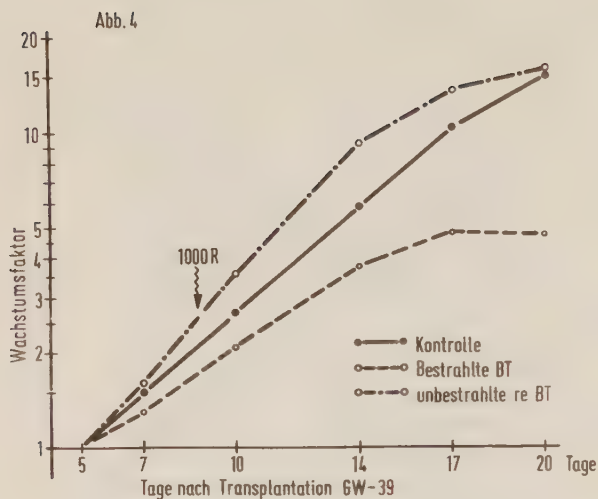


Abb.4: Wachstumskurve bestrahlter (Gesamtdosis: 1000 R) und unbestrahlter GW-39 Tumoren. Jeder Punkt entspricht dem Durchschnittswert der Wachstumsfaktoren von ca. 8 Tumoren.

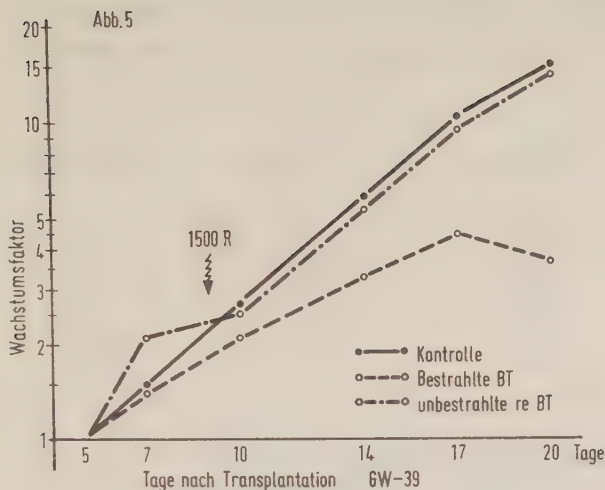


Abb.5: Wachstumskurve bestrahlter (Gesamtdosis: 1500 R) und unbestrahlter GW-39 Tumoren. Jeder Punkt entspricht dem Durchschnittswert der Wachstumsfaktoren von ca. 8 Tumoren.

Die Strahleneinwirkung auf das Wachstumsverhalten des Tumors läßt sich entsprechend Abb. 1b und Abb. 2 als dosisabhängige Verlangsamung des Tumorwachstums deuten; während eine Strahlendosis von 300 R die Wachstumsgeschwindigkeit kaum beeinflusst, kann man mit einer Dosis von 500 R eine Tumorchemmung erreichen. Die Steigerung der Strahlendosis läßt keine deutliche dosisabhängige Vergrößerung des Hemmeffektes erkennen. Eine Tumorheilung konnte jedoch auch nach 1500 R nicht erreicht werden (Tabelle 1).

Tab.1: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Röntgenstrahlen in verschiedenen Dosierungen.

Dosis:	Hemmung in %		
	1. Tag nach Therapie	5. Tag nach Therapie	8. Tag nach Therapie
300 R	7%	7%	5%
500 R	42%	60%	59%
600 R	57%	63%	67%
1000 R	36%	54%	69%
1500 R	44%	58%	76%

Die Kombination der Bestrahlung mit einer SP-I-Medikation erwies sich bei der gewählten Dosierung gegenüber den Einzelapplikationen von Bestrahlung oder Zytostatikum als überlegen, wie sich aus Abb. 6 - 11 ergibt.

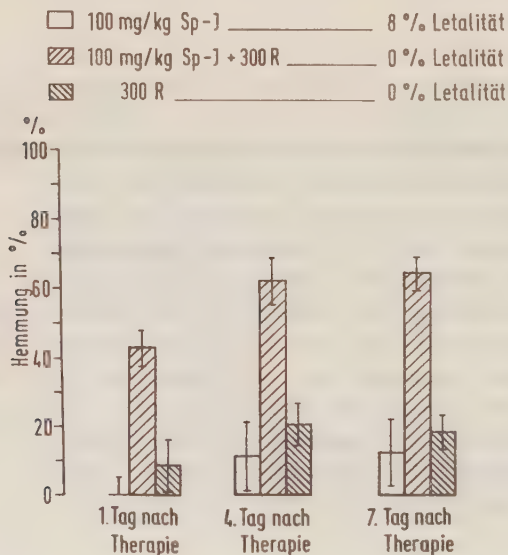


Abb. 6: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch SP-I (Gesamtdosis pro Tier: 700mg/kg KG) allein, durch 300 R allein, sowie durch die Kombination beider Be-

handlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

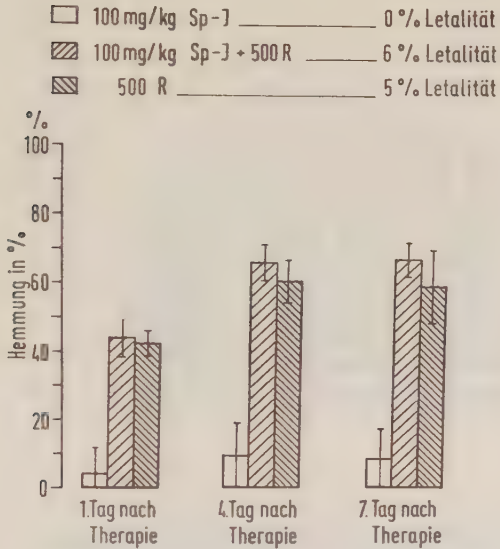


Abb.7: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch SP-I (Gesamtdosis pro Tier: 700mg/kg KG) allein, durch 500 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

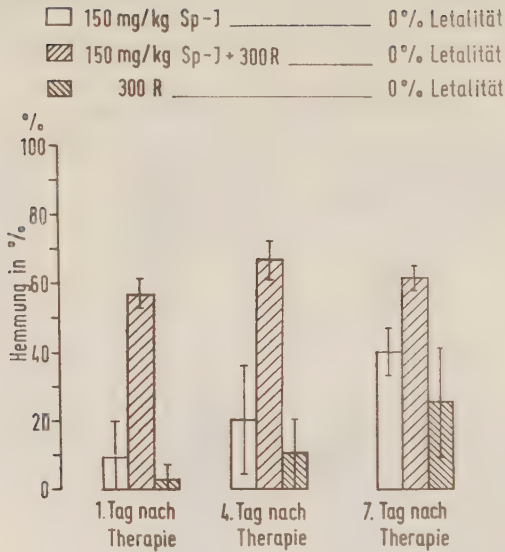


Abb.8: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch SP-I (Gesamtdosis pro Tier: 1,05g/kg KG) allein, durch 300 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

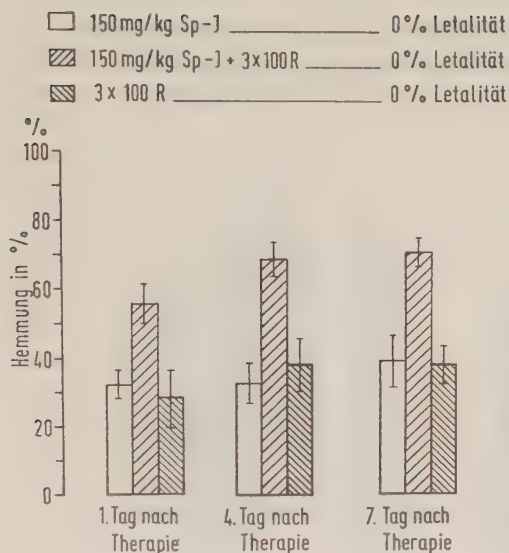


Abb.9: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch SP-I (Gesamtdosis pro Tier: 1,05g/kg KG) allein, durch eine dreimalige Bestrahlung von je 100 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

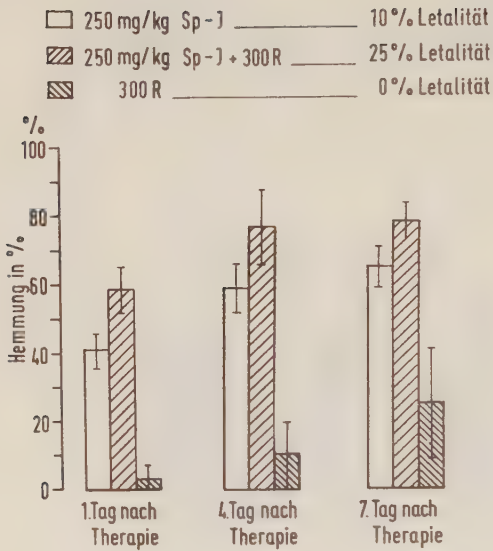


Abb.10: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch SP-I (Gesamtdosis pro Tier: 1,75g/kg KG) allein, durch 300 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

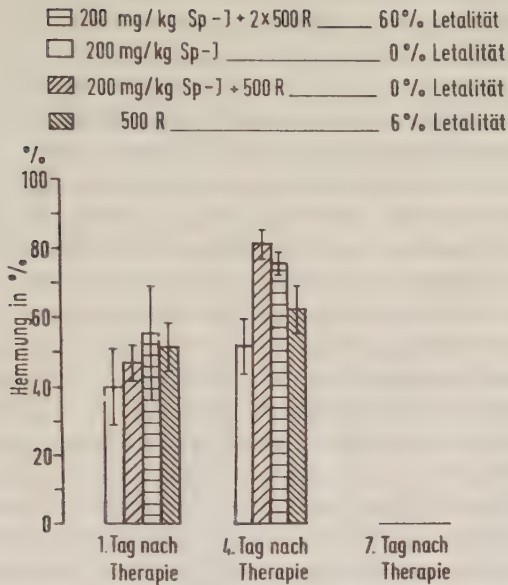


Abb.11: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Sp-I (Gesamtdosis pro Tier: 1,4g/kg KG) allein, durch 500 R allein, durch die Kombination von SP-I und 500 R, sowie durch die Kombination von SP-I mit einer zweimaligen Röntgenbestrahlung von je 500 R. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

Abb.6 zeigt, daß die Kombination der geringen Dosis des Zytostatikums mit einer niedrigen Röntgendosis eine Potenzierung des tumorhemmenden Effektes ergibt. Die Wachstumskurven der Einzelapplikationen sind nicht signifikant von den Kontrolltieren verschieden. Die Letalität der Kombinationstiere wird durch die gleichzeitige Anwendung beider Therapiearten nicht erhöht; es ist also keine Potenzierung der toxischen Eigenschaften nachzuweisen. Der Versuch, die Röntgendosis zu erhöhen, läßt keine weitere Steigerung der Tumorregression erkennen (Abb.7), während die Letalität steigt. Bei der niedrigen Dosierung von 100mg/kg SP-I kombiniert mit 300 R stirbt keines der Versuchstiere, durch eine Erhöhung der Röntgendosis auf 500 R sterben 6 % der Tiere. Vergleicht man die Kombination mit der einmaligen Strahlendosis von 500 R, so ergibt sich kein Unterschied zwischen beiden Therapiearten in Bezug auf die Tumorchemmung. Den gleichen Effekt erzielt man mit einer Kombinationstherapie von 100mg/kg SP-I und 300 R, bei der keine Letalität besteht. Abb.8 zeigt wieder die Überlegenheit der Kombinationsbehandlung, deren Wachstumskurve signifikant von den Kontrolltieren verschieden ist, während die Einzelapplikationen keine Signifikanz zeigen. In Abb. 9 sieht man, daß eine dreimalige Bestrahlung von je 100 R einen Vorteil gegenüber der Einzeitbestrahlung aufweist. Eine kombinierte Therapie der protrahierten Bestrahlung mit 150mg/kg SP-I ergibt gegenüber der Kombination mit einmaliger Bestrahlung eine bessere Tumorchemmung. Vergleicht man die einmalige Bestrahlung von 300 R mit den Ergebnissen der protrahierten Bestrahlung, so sieht man, daß 300 R auf drei Einzelgaben verteilt einen größeren Rückgang des Tumorwachstums bewirken. Eine Chemotherapie mit 150mg/kg SP-I bewirkt allein schon einen Rückgang der Tumorgroße, so daß bei den Kombinationsversuchen nur eine Addition der durch die Einzelapplikationen bewirkten Hemmeffekte nachweisbar ist. Beim Versuch durch die Erhöhung der SP-I-Dosis (Abb.10) das Tumorwachstum noch günstiger zu beeinflussen, erhält man keine Potenzierung durch Kombinationsversuche, da SP-I allein schon eine hohe Tumorchemmung bewirkt, die sich durch

zusätzliche Bestrahlung noch etwas steigern läßt, aber höchstens im Sinne einer Addition. Vergleicht man die Kombinationsbehandlung mit der Chemotherapie von 250mg/kg SP-I, ergeben sich keine signifikant verschiedenen Wirkungseffekte. Die Letalität wird durch die Kombination erheblich erhöht, es sterben ein Viertel aller behandelten Tiere. Abb.11 läßt erkennen, daß einen Tag nach Therapieende sowohl die Kombination als auch Zytostatikum oder Bestrahlung allein die gleiche Wirkung auf das Tumorstadium haben; die drei Wachstumskurven sind nicht signifikant voneinander verschieden. Verfolgt man jedoch das Wachstum der Tumoren weiter, so zeigt sich 4 Tage nach Therapie eine deutliche Überlegenheit der Kombination, wobei man aber noch von keiner Addition sprechen kann. Eine nochmalige Bestrahlung von 500 R am 6. Tag nach Therapie konnte keine weitere Wachstumsminderung des Tumors bewirken, die Letalität stieg jedoch erheblich, so daß 4 Tage nach Abschluß der Therapie die Hälfte der Tiere tot war; 7 Tage danach war das Tumorstadium wegen der hohen Sterblichkeit nicht mehr zu verfolgen. Berücksichtigt man die hohe Sterblichkeit bei der Kombination, so kann man sagen, daß eine einmalige Bestrahlung von 500 R oder eine Chemotherapie mit 200mg/kg SP-I bei geringerer Sterblichkeit die gleiche Tumorstauung erzielt, wie eine Kombination von 200mg/kg SP-I mit 500 R oder 1000 R. Beim Vergleich der verschiedenen oben angeführten SP-I Versuche zeigt eine Behandlung mit 100mg/kg SP-I und 300 R die beste Tumorstauung. Während durch die Einzelapplikationen in dieser Dosierung keine Tumorstauung zu erreichen ist, zeigt die Kombination beider Methoden eine deutliche Verlangsamung des Tumorstadiums; man kann also von einer Potenzierung beider Einzeleffekte sprechen. Die Therapie erweist sich bei der gewählten Dosierung als gut verträglich. Bei einer Erhöhung entweder des Zytostatikums oder der Röntgendosis erhöht sich die Sterblichkeit der Tiere; der Potenzierungseffekt läßt sich nicht mehr so deutlich nachweisen.

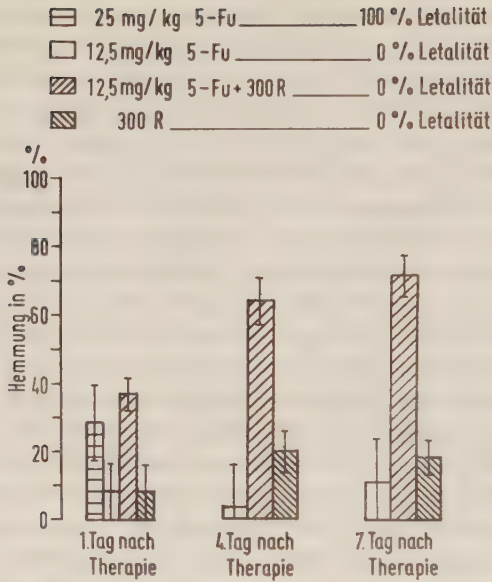


Abb.12: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Fluoruracil (5-FU, Gesamtdosis pro Tier : 175mg/kg und 87,5mg/kg KG) allein, durch 300 R allein, sowie durch die Kombination von 12,5mg/kg/die 5-FU mit 300 R. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

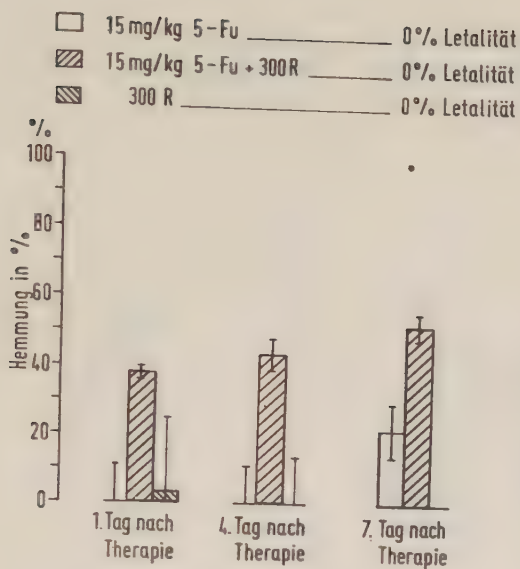


Abb.13: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Fluoruracil (5-FU, Gesamtdosis pro Tier: 105mg/kg KG) allein, durch 300 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

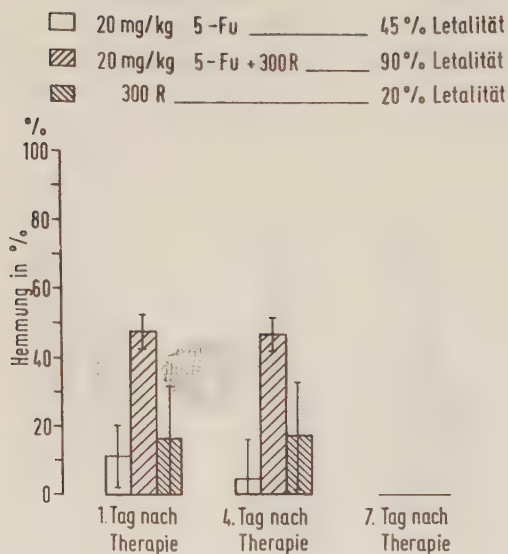


Abb.14: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Fluoruracil (5-FU, Gesamtdosis pro Tier: 140mg/kg KG) allein, durch 300 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

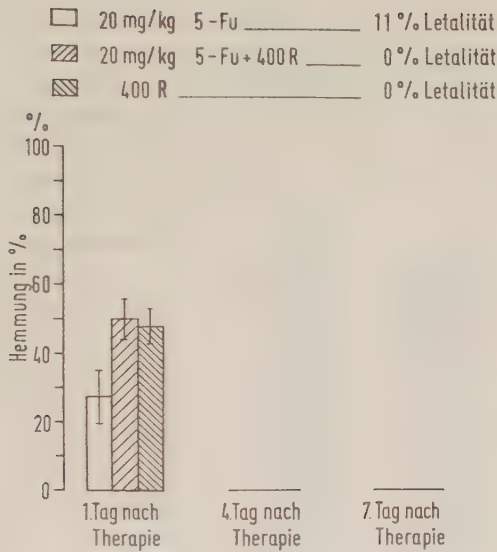


Abb.15: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Fluoruracil (5-FU, Gesamtdosis pro Tier: 140mg/kg KG) allein, durch 400 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 1. Tag nach Therapieende.

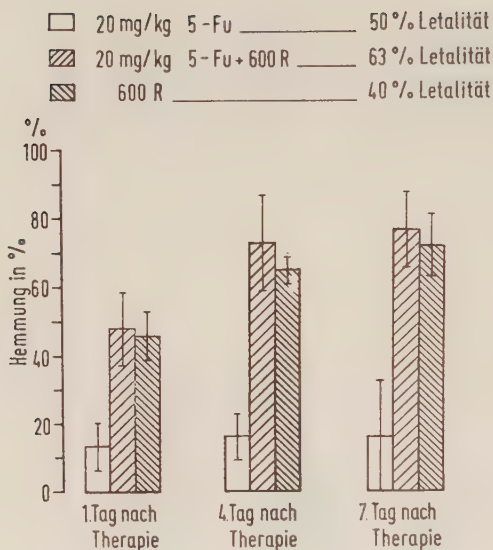


Abb.16: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Fluoruracil (5-FU, Gesamtdosis pro Tier: 140mg/kg KG) allein, durch 600 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

Abb.12 zeigt, daß die Kombination mit der niedrigen 5-FU Dosis von 12,5 mg/kg/die und 300 R allen anderen Therapiemethoden überlegen ist. Die Tiere vertragen die Kombinationstherapie ohne die Zeichen einer Toxizität. Die doppelte Dosis des Zytostatikums allein gegeben, erreicht keine wesentliche Tumorphemmung, die Wachstumskurve unterscheidet sich nicht signifikant von den Kontrolltieren. Bei der hohen Fluoruracildosis sind die toxischen Nebenerscheinungen erheblich, so daß einen Tag nach Therapieende bereits 60% der Tiere tot sind, die Wachstumskurve kann deshalb nicht mehr weiter verfolgt werden. Eine 5-FU Dosis von 15mg/kg/die zeigt in Kombination mit 300 R die bessere Wirkung, verglichen mit den Einzelapplikationen (Abb.13). Vergleicht man nun diese Ergebnisse mit Abb.12, so zeigt die niedrigere Dosierung von 5-FU einen deutlich besseren Potenzierungseffekt, wobei die Verträglichkeit für die Tiere ausgezeichnet ist. Durch die Erhöhung der 5-FU Dosis steigt, wie Abb.13 zeigt, die Letalität gering an. Eine weitere Erhöhung der 5-FU Dosis auf 20mg/kg/die (Abb.14) hat allein keine tumorhemmende Wirkung, die Kurve unterscheidet sich nicht signifikant von den Kontrolltieren. Eine Kombination der hohen Dosis mit 300 R zeigt zwar eine Potenzierung, unterscheidet sich aber in der Wirkung nicht von Kombinationsversuchen mit niedriger Zytostatikumdosis. Die Letalität steigt auf 20% an, sie liegt bei Kombination und einfacher Chemotherapie etwa gleich, was dafür spricht, daß die toxischen Nebenerscheinungen allein durch das Zytostatikum verursacht werden und sich durch die Kombinationstherapie nicht potenzieren. Ein Vergleich der verschiedenen 5-FU Versuche zeigt, daß die Letalität proportional der Dosis ansteigt. Eine einmalige Bestrahlung mit 400 R hat die gleiche Wirkung wie die Kombinationstherapie, es läßt sich also durch die gleichzeitige Steigerung beider Einzeldosen keine weitere Potenzierung erzielen, auch keine Addition. Erhöht man nun die Bestrahlungsdosis auf 600 R (Abb.16),

so erweisen sich wieder die Kombination und die Bestrahlung allein als gleich gut, die Letalität steigt erheblich an. Im Vergleich läßt sich zeigen, daß die toxischen Nebenerscheinungen durch die Kombinationstherapie nicht potenziert werden, die Letalität liegt hier nur gering höher als bei den Einzelapplikationen. Ein Vergleich der einzelnen 5-FU Versuche zeigt den höchsten Potenzierungseffekt bei Anwendung niedriger Dosen sowohl des Zytostatikums als auch der ionisierenden Strahlen. Eine Erhöhung der 5-FU Dosis erweist sich als sinnlos; es werden zwar die toxischen Nebenerscheinungen erhöht, nicht aber der Einfluß auf das Tumorstadium. Auch eine Erhöhung der Röntgendosis kann keine weitere Potenzierung bewirken, die Letalität wird jedoch erhöht.

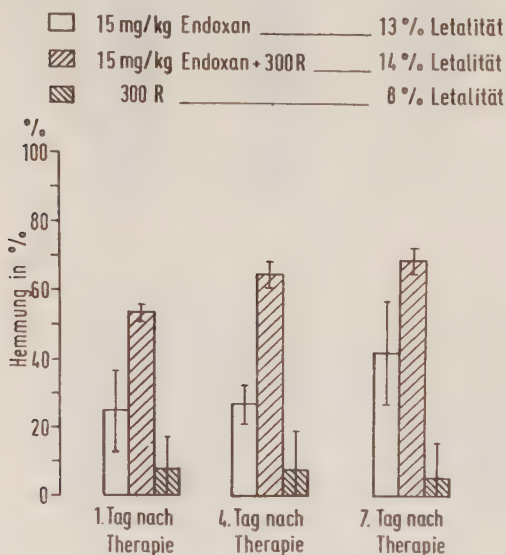


Abb.17: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Endoxan (Gesamtdosis pro Tier: 105mg/kg KG) allein, durch 300 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

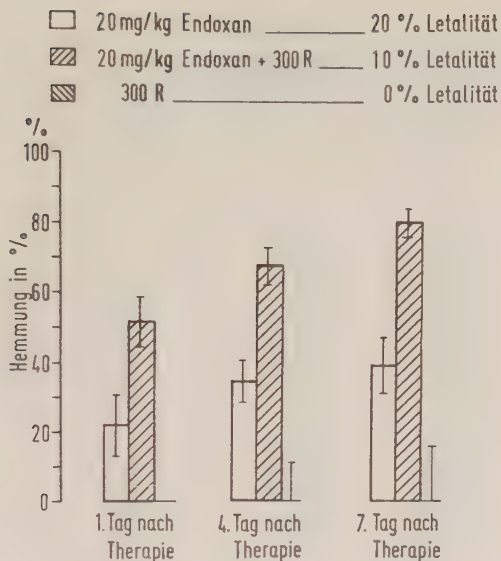


Abb.18: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Endoxan (Gesamtdosis pro Tier: 140mg/kg KG) allein, durch 300 Rallein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

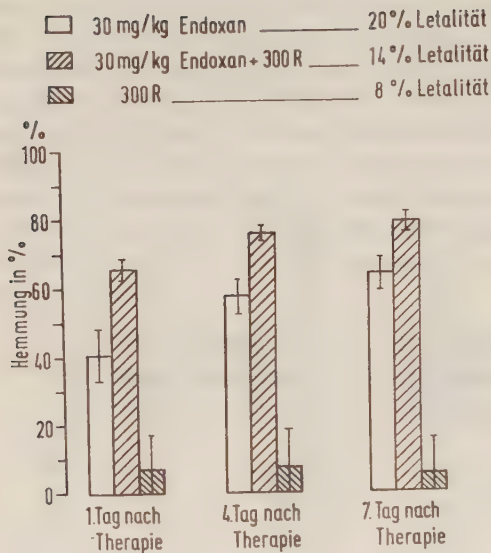


Abb. 19: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Endoxan (Gesamtdosis pro Tier: 210mg/kg KG) allein, durch 300 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

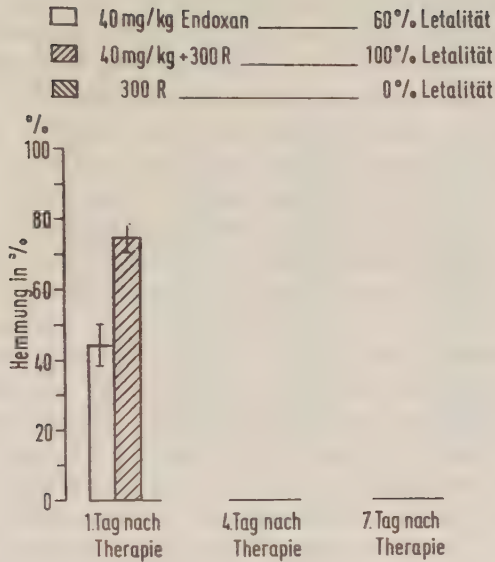


Abb.20: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Endoxan (Gesamtdosis pro Tier: 280mg/kg KG) allein, durch 300 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

Abb.17 zeigt, daß durch die Kombination niedriger Dosen Endoxan mit einer geringen Röntgendosis eine erhebliche Regression des Tumorwachstums erzielt werden kann, die Letalität ist relativ niedrig und wird auch durch die Kombination beider Therapieverfahren nicht gesteigert. Eine Endoxandosis von 20mg/kg/die (Abb.18) zeigt keine wesentlich bessere Tumorchemmung gegenüber Abb.17. Die Kombination läßt wieder eine deutliche Potenzierung erkennen, während sich eine alleinige Röntgen- oder Zytostatikumtherapie nicht verlangsamend auf das Tumorwachstum auswirkt. Die Letalität ist relativ gering. Abb.19 zeigt eine weitere Steigerung der Endoxandosis auf 30mg/kg/die, diese Dosierung verursacht schon allein eine relativ gute Regression des Tumorwachstums, die durch zusätzliche Bestrahlung noch gesteigert werden kann, die beiden Kurven unterscheiden sich signifikant, man kann aber von keiner Potenzierung sprechen. Die höhere Endoxandosis wird von den Tieren schlechter vertragen, bei 40mg/kg/die Endoxan sind bereits einen Tag nach Therapieende 30% der Tiere tot, so daß sich die Wachstumskurve nicht mehr weiter verfolgen läßt (Abb.20). Die Beeinflussung der Wachstumsgeschwindigkeit ist jedoch sehr gut, durch die Kombination wird eine Hemmung von 75% erreicht. Man kann sagen, daß der deutlichste Potenzierungseffekt mit der niedrigen Endoxandosis von 15mg/kg/die nachzuweisen ist. Je höher man die Dosierung wählt, desto geringer ist die Potenzierung, desto schlechter die Verträglichkeit.

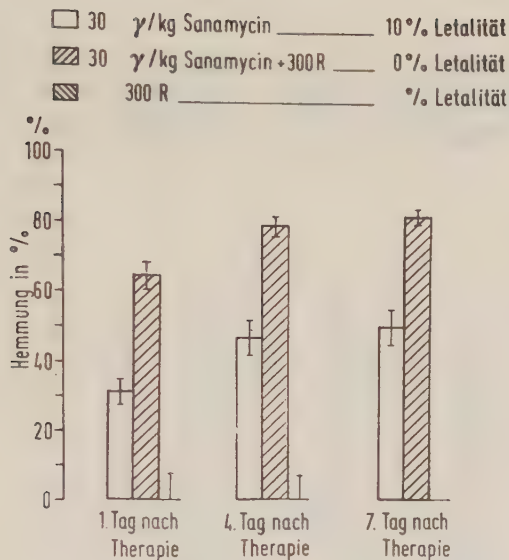


Abb.21: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Sanamycin (Gesamtdosis pro Tier: 210y/kg KG) allein, durch 300 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

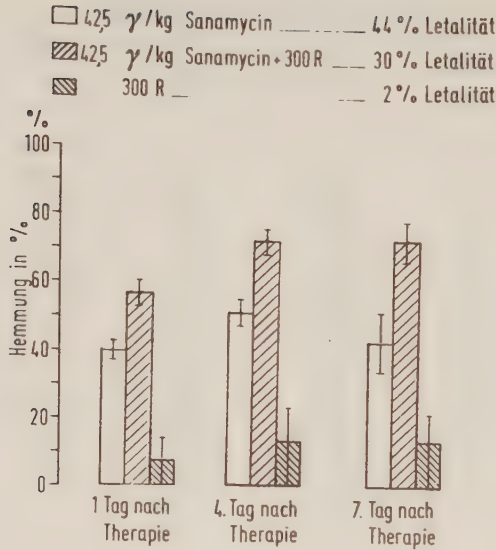


Abb.22: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Sanamycin (Gesamtdosis pro Tier: 297,5 γ /kg KG) allein, durch 300 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

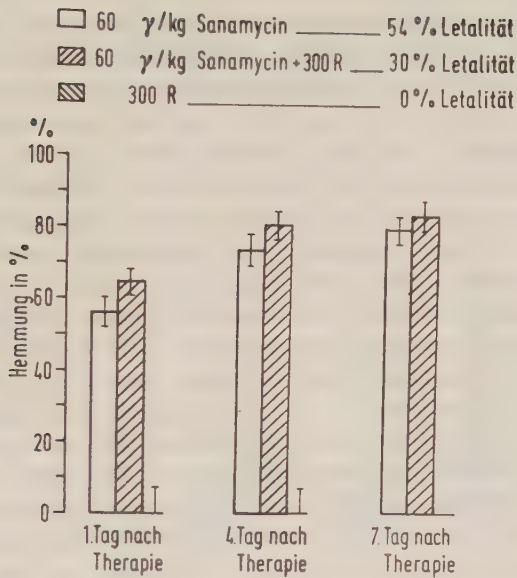


Abb. 23: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Sanamycin (Gesamtdosis pro Tier: 420 γ /kg KG) allein, durch 300 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

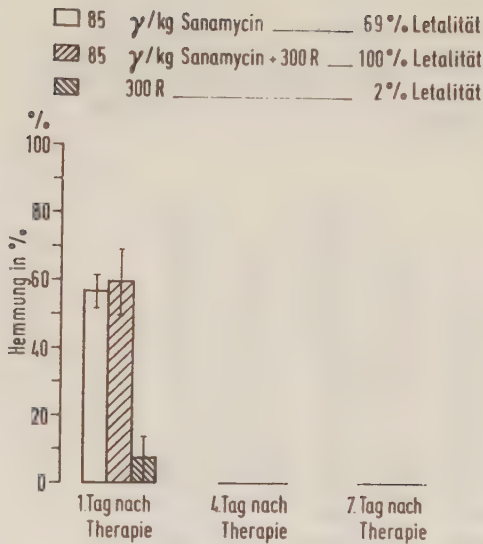


Abb.24: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Sanamycin (Gesamtdosis pro Tier: 595 γ /kg KG) allein, durch 300 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

Abb.21 zeigt wieder die Überlegenheit der Kombinations-
therapie mit niedrigen Dosen. 30y/kg/die Sanamycin be-
wirkt schon allein eine Tumorchemmung, die sich durch
zusätzliche Bestrahlung mit 300 R im Sinne einer Poten-
zierung steigern läßt. Erhöht man die Dosis auf 42,5y/kg/die,
so zeigt diese etwa die gleiche prozentuale Hemmung wie
30y/kg/die (Abb.22), die Letalität liegt jedoch viel höher.
Kombiniert man nun die 42,5y/kg/die mit 300 R, so zeigt
sich ein Potenzierungseffekt, der aber gegenüber Abb.21
keinen Vorteil im Hinblick auf die Tumorchemmung bringt,
die Verträglichkeit ist jedoch viel schlechter. Abb.23
läßt keine Potenzierung mehr erkennen, das Zytostatikum
ist allein schon so wirksam, daß durch eine zusätzliche
Bestrahlung keine Steigerung der Tumorchemmung mehr er-
reicht werden kann, die Sterblichkeit der Tiere ist er-
heblich. In Abb.24 sieht man noch deutlicher, daß bei höher
Dosierung von Sanamycin durch die Kombination keine Poten-
zierung erreicht werden kann. Die Toxizität des Mittels
ist so hoch, daß von den Kombinationstieren 4 Tage nach
Therapie 80% gestorben sind, durch die alleinige Chemo-
therapie nach 3 weiteren Tagen 69%. Ein Vergleich der Ver-
suche zeigt, daß man durch die Kombination einer geringen
Sanamycinmenge mit 300 R den gleichen wachstumshemmenden
Effekt auf den Tumor erreichen kann wie durch eine hohe
Dosierung des Zytostatikums, wobei die Letalität der
Kombinationsbehandlung in niedriger Dosierung bedeutend
niedriger ist als bei der hohen Dosis.

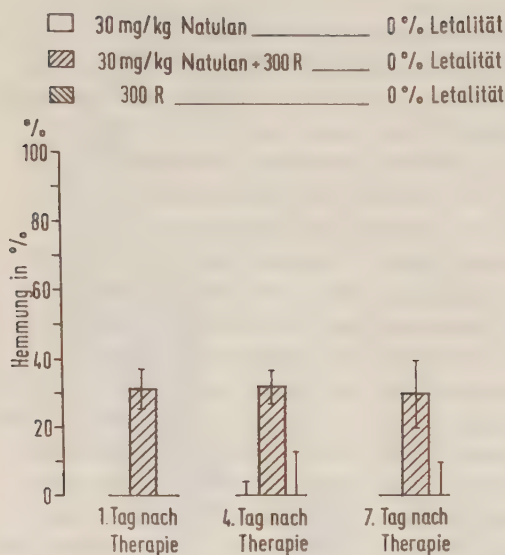


Abb.25: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Natulan (Gesamtdosis pro Tier: 210mg/kg KG) allein, durch 300 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

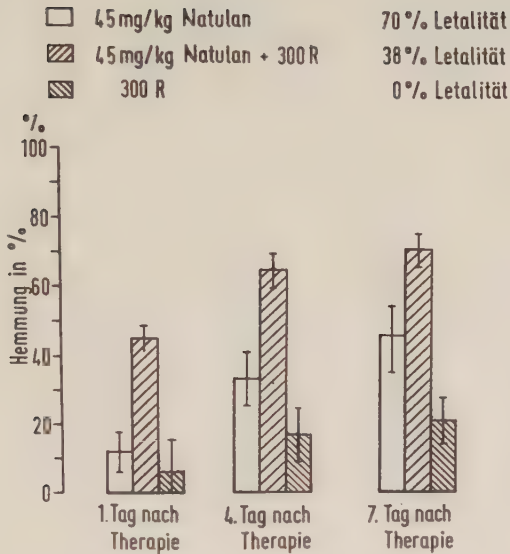


Abb.26: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Natulan (Gesamtdosis pro Tier: 315mg/kg KG) allein, durch 300 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

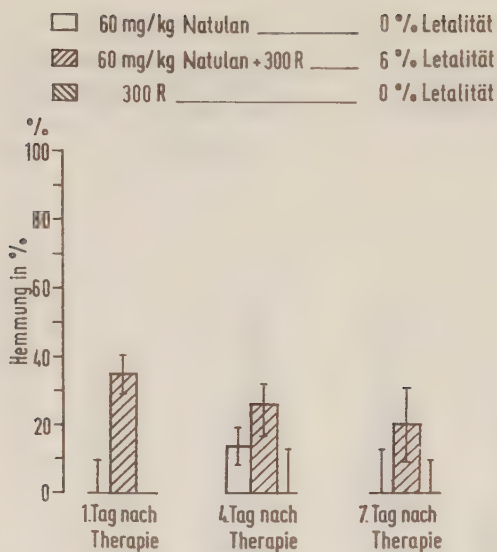


Abb.27: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Natulan (Gesamtdosis pro Tier: 420mg/kg KG) allein, durch 300 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

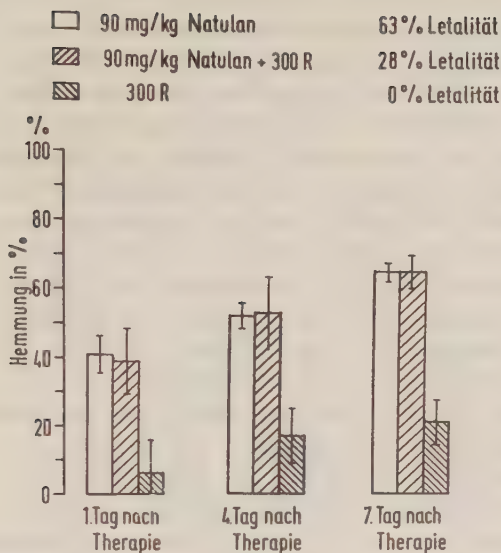


Abb. 28: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Natulan (Gesamtdosis pro Tier: 630mg/kg KG) allein, durch 300 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

Abb.25 zeigt den Verlauf der Wachstumskurve bei getrennter Anwendung von 30mg/kg/die Natulan oder 300 R allein, sowie die Kombination beider Einzelagenzien. Durch die Kombination beider Methoden läßt sich eine Potenzierung der zellschädigenden Wirkung beider Einzelagenzien erreichen, die getrennt angewandt das Tumorwachstum unbeeinflusst lassen. Abb.26 zeigt wieder die Überlegenheit der Kombinations-therapie. Durch 45mg/kg/die Natulan und 300 R erreicht man eine gute Regression des Tumorwachstums, die Letalität steigt jedoch an. Eine weitere Erhöhung der Natulandosis erzielt keine Steigerung der Tumورهemmung (Abb.27), die gleiche prozentuale Hemmung kann mit niedrigen Dosen erreicht werden (Abb.25). Steigert man nun die Natulandosis auf 90mg/kg/die (Abb.28), so erreicht man mit der Chemotherapie allein die gleiche tumorhemmende Wirkung wie mit der Kombination. Die Sterblichkeit der Tiere ist jedoch so hoch, daß diese Dosierung nicht in Betracht kommt. Mit Natulan in sehr niedriger Menge kann man zwar eine Potenzierung nachweisen (Abb.25), die Hemmung in Prozent ausgedrückt ist jedoch gering. Den optimalen therapeutischen Effekt erreicht man durch die Kombination von 45mg/kg/die Natulan mit 300 R, bei einer Steigerung der Natulandosis ist keine Potenzierung mehr nachzuweisen. Die hohe Sterblichkeit der Tiere, die mit 45mg/kg/die behandelt wurden, scheint nicht dosisabhängig zu sein, da 60mg/kg/die ohne Nebenwirkungen vertragen wurden; es scheinen vielmehr schwache Versuchstiere gewesen zu sein.

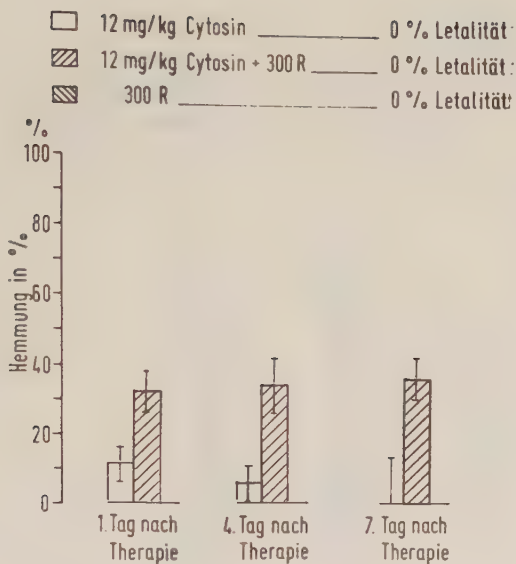


Abb. 29: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Cytosin-Arabinosid (Gesamtdosis pro Tier: 84mg/kg KG) allein, durch 300 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

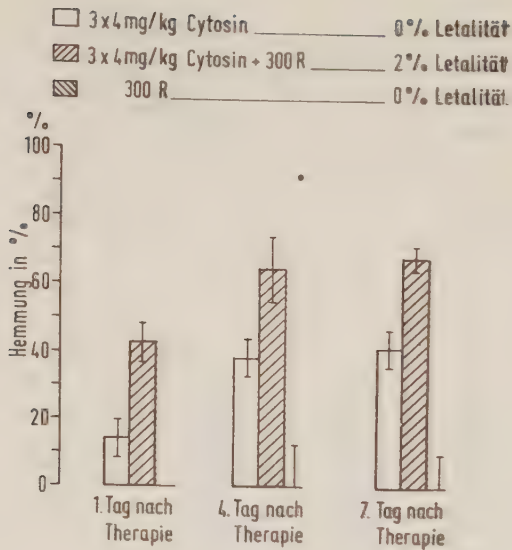


Abb.30: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Cytosin-Arabinosid (Gesamtdosis pro Tier: 84mg/kg KG) allein, durch 300 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

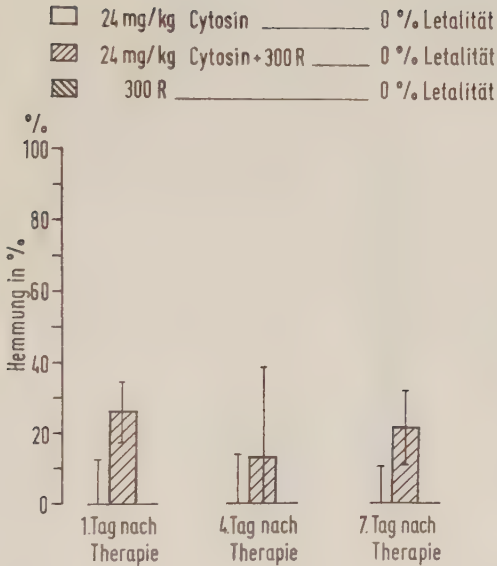


Abb.31: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Cytosin-Arabinosid (Gesamtdosis pro Tier: 168mg/kg KG) allein, durch 300 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

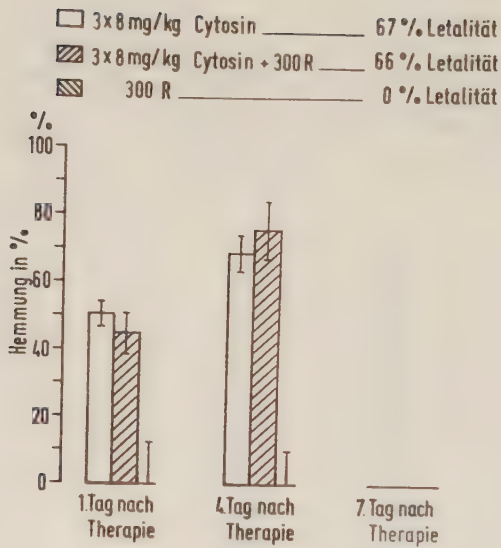


Abb.32: Hemmung des Wachstums von GW-39 Tumoren durch Cytosin-Arabinosid (Gesamtdosis pro Tier: 168mg/kg KG) allein, durch 300 R allein, sowie durch die Kombination beider Behandlungsmethoden. Die Streubreite der Hemmungsprozent wird für die einzelnen Versuchsgruppen durch Vertikalstriche angegeben. Die Letalität bezieht sich auf den 7. Tag nach Therapieende.

Abb.29 zeigt, daß durch die Kombinationstherapie eine Potenzierung der Zellwachstumshemmung zu erreichen ist. Cytosin-Arabinosid ist nicht wirksam, wenn man es einmal täglich gibt. Da die schnelle Ausscheidung von Cytosin über die Nieren bekannt ist (9,10), haben wir versucht, durch eine dreimalige Gabe, die in gleichmäßigen Abständen über den Tag verteilt wurde, einen möglichst konstanten Blutspiegel zu erreichen. Unter diesen Bedingungen erreicht man mit einer Dosis, die bei einmaliger Injektion nicht wirksam ist, eine relativ gute Tumorrhemmung (Abb.30). Kombiniert man nun zusätzlich mit 300 R, so läßt sich eine deutliche Potenzierung nachweisen, die Letalität steigt nur gering an. Eine Cytosindosis von 24mg/kg/die läßt bei einmaliger Gabe das Tumorstadium unbeeinflusst (Abb.31). Auch die Kombination mit 300 R hat keinen Effekt, die Kurven liegen im Streubereich der Kontrolltiere. Verteilt man nun diese hohe Cytosinmenge auf drei Injektionen über den Tag, so bewirken diese 3x8mg/kg/die eine gute Tumoregression, die durch zusätzliche 300 R nicht mehr gesteigert werden kann (Abb.32). Die Letalität steigt jedoch durch die dreimalige Injektion so an, Daß 7 Tage nach Therapieende rund 70% der Tiere tot sind. Ein Vergleich der Cytosinversuche läßt die Überlegenheit der Kombination erkennen, wenn man die niedrige Cytosindosis von 12mg/kg/die auf drei Injektionen pro Tag verteilt und mit 300 R kombiniert; dadurch erreicht man bei niedriger Letalität den gleichen Hemmeffekt wie durch eine Chemotherapie in hoher Dosierung, die auf die Tiere sehr toxisch wirkt.

Diskussion:

Ionisierende Strahlen hemmen die Zellteilung wahrscheinlich durch Schädigung der Desoxyribonukleinsäurestränge (11). Antimetabolite wie 5-FU und Cytosin-Arabinosid, sowie das cytostatisch wirkende Antibiotikum Actinomycin-C stören ebenfalls die Proliferationsfähigkeit der Zellen, indem sie hemmend auf die DNS- und RNS-Synthese wirken (12). SP-I bewirkt eine Arretierung der Mitose in der Metaphase (12), während Natulan durch Verlängerung der Interphase zu Chromatidbrüchen mit Translokation führt (12) und so eine Tumورهemmung erreichen soll. Aus der Gruppe der alkylierenden Substanzen wurde Endoxan (Cyclophosphamid) mit ionisierenden Strahlen kombiniert. Die Wirkung von Endoxan beruht auf der Bildung positiv geladener Alkyl-Radikale, die zu einer Vernetzung der DNS-Doppelstränge führen. Im Stoffwechsel hemmt es die DNS-Synthese (12).

Die in der Hamsterbackentasche wachsenden Humantumoren stellen ein Testsystem dar, an dem wir verschiedene tumorhemmende Maßnahmen einschließlich der Strahlentherapie, allein oder in verschiedenen Kombinationen studiert haben.

Die Schwierigkeit, eine optimale Kombinationsbehandlung zu finden, liegt darin, durch gleichzeitige Gabe eines Zytostatikums, die Tumorzellen für Röntgenstrahlen angreifbarer zu machen, ohne das normale Gewebe durch die toxischen Eigenschaften zu schädigen.

Unsere Beobachtungen mit der alleinigen einzeitigen Strahleneinwirkung auf den in der Hamsterbackentasche wachsenden Humantumor, GW-39, erweisen seine relativ geringe Strahlenempfindlichkeit. Wir haben versucht, durch eine gleichzeitige Gabe von 5-FU die Ansprechbarkeit der Tumorzellen für ionisierende Strahlen zu steigern. Eine niedrige Röntgenbestrahlung, die allein keinen Einfluß auf das Tumorwachstum zeigt, läßt ihre Wirkung durch zusätzliche Gabe des Zytostatikums deutlich potenzieren. Das Zytostatikum allein beeinflusst

in der gewählten Dosis das Tumorwachstum wenig. Der Versuch, die Potenzierung durch Erhöhung der Einzeldosen zu steigern, bringt keinen Vorteil gegenüber den niedrigen Dosen. Die Letalität erhöht sich jedoch stark. Man kann also sagen, daß eine deutliche Potenzierung nur bei kombinierter Anwendung von niedrigen 5-FU Dosen und niedriger Röntgendosis nachgewiesen werden kann. Bei einer Erhöhung entweder der Röntgendosis oder der 5-FU Dosis treten die toxischen Nebenerscheinungen weit in den Vordergrund; es läßt sich in dieser Versuchsanordnung höchstens noch eine Addition der tumorhemmenden Eigenschaften der Einzelagenzien nachweisen. Klinische Ergebnisse bestätigen die günstige Beeinflussung der Kombinationsbehandlung mit 5-FU auf das Tumorwachstum. So konnte Allaire (13) über ermutigende Kombinationsergebnisse mit 5-FU berichten. Im Rahmen einer Kombinationsbehandlung konnte die 5-FU Menge reduziert werden, um dadurch die toxischen Nebenerscheinungen für den Patienten zu verringern. Der Erfolg einer kombinierten Radio- und Chemotherapie ist von der Art des Tumors abhängig; so spricht z.B. das Pankreascarcinom auf eine kombinierte Therapie besser als auf eine alleinige Chemotherapie an, während beim Ovarialcarcinom kein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Kombinations- oder Chemotherapie allein besteht. Ebenso zeigen Foye (14), Hall (15) und Gollin (16, 17) eine günstige Beeinflussung des Tumorwachstums durch die Kombinationstherapie mit 5-FU und ionisierenden Strahlen; Charles (18) und Aaron (19) weisen auf eine sehr hohe Toxizität der Kombinationsbehandlung hin, die hauptsächlich auf die Wirkung des Zytostatikums zurückzuführen ist. Diese Ergebnisse stimmen mit unseren Versuchen insofern überein, daß wir bei hoher Dosierung ebenfalls eine hohe Letalität gefunden haben, die sich aber durch Verminderung der 5-FU Dosis herabsetzen läßt, die tumorhemmende Wirkung kann dadurch noch gesteigert werden. Das Ziel einer klinischen Kombinationsbehandlung müßte einmal die Reduktion der Einzeldosen sein, um damit die toxischen Nebenerscheinungen auf den Gesamtorganismus zu verringern, zum anderen sollten

sich die tumorhemmenden Eigenschaften bei gleichzeitiger Anwendung beider Therapiemethoden potenzieren. Unsere experimentellen Ergebnisse sprechen dafür, daß man durch kombinierte Anwendung von 5-FU und Röntgenstrahlen in niedriger Dosierung eine Potenzierung der Einzelhemmeffekte erreichen kann, wobei sich die toxischen Nebenerscheinungen nicht potenzieren. Ähnliche Ergebnisse bekommt man mit dem Antimetaboliten Cytosin-Arabinosid, wenn man das Mittel mehrmals über den Tag verteilt spritzt, ein konstanter zytostatischer Blutspiegel scheint also für eine Potenzierung Voraussetzung zu sein. Eine einmalige Injektion des Mittels ist auch in hoher Dosierung unwirksam, die gleiche Dosis auf mehrere Einzelinjektionen über den Tag verteilt, wirkt schon allein wachstumsmindernd, durch eine Kombination mit 300 R läßt sich eine deutliche Potenzierung nachweisen. Am wirksamsten sind wieder Kombinationen mit niedrigen Einzeldosen, hohe Dosen erhöhen nur die Letalität, haben aber keinen zusätzlichen Potenzierungseffekt. Die bessere Wirkung von Cytosin bei dreimaliger Injektion pro Tag läßt sich durch die schnelle Ausscheidung des Mittels über die Niere erklären (9,10). Während nach einer einmaligen Injektion der Blutspiegel schnell absinkt und so auch wenig zellschädigend wirken kann, erreicht man durch dreimalige Gabe einen konstanten Blutspiegel, der eine gute zytostatische Wirkung entwickelt und in Kombination mit ionisierenden Strahlen eine starke Tumorchemmung bewirkt.

Das zytotoxisch wirkende Antibioticum Actinomycin-C potenziert in niedriger Dosierung die Wirkung ionisierender Strahlen. Hohe Actinomycin-C Dosen hemmen schon allein das Tumorstadium, so daß sich durch eine zusätzliche Röntgenbestrahlung diese Wirkung nicht mehr steigern läßt. Durch die Kombination niedriger Dosen kann man bei geringer Letalität die gleichen Hemmungsprozente erreichen wie durch Anwendung hoher Dosen, bei der die Letalität rapid steigt. Unsere Beobachtungen, daß Actinomycin-C eine radiosensibilisierende Wirkung auf sonst strahlenunempfindliche Tumoren hat, werden von zahlreichen Autoren bestätigt.

So fand Hackmann (20), daß niedrige Actinomycin-C Dosen einen Anstieg der Mitosen innerhalb der ersten 5 Stunden nach Applikation bewirken. Während der folgenden 17 Stunden fällt die Zahl der Mitosen ab und kehrt nach 22 Stunden zur Norm zurück. Innerhalb der ersten 5 Stunden sind also Tumorzellen für eine zusätzliche zellschädigende Therapie angreifbarer, wodurch sich die Potenzierung der Tumorchemmung bei gleichzeitiger Therapie mit Actinomycin-C und Röntgenstrahlen erklären läßt. Ranninger (21) bezieht sich auf die Arbeit von Hackmann und fand ein rapides Tumorwachstum, wenn die Bestrahlung 24 Stunden nach der Injektion von Actinomycin-C erfolgte, während er einen Rückgang des Tumorwachstums feststellte, wenn innerhalb der ersten 3-4 Stunden post injektionem bestrahlt wurde. Charlotte (22) fand bei Versuchen mit CAF-Mäusen durch Kombination kleiner Dosen Actinomycin-D und 300 R Bestrahlung eine zellschädigende Wirkung auf das Hodengewebe. Eine Steigerung der Intensität der Röntgenstrahlen ließ sich nur mit kleiner Actinomycin-D Dosis nachweisen, eine Verdoppelung der Röntgendosis bewirkte keine nennenswert höhere Abnahme des Hodengewichtes der CAF-Mäuse. Giulio und D'Angio (23) behandelten Mäuse mit dem Ridgway Osteogenic Sarkom in verschiedenen Versuchsreihen mit Actinomycin-D und Röntgenbestrahlung. Es wurden verschiedene Dosen kombiniert und die Bestrahlung in verschiedenen Zeitabständen von der Zytostatikumapplikation gegeben. In jedem Fall zeigte die Kombination signifikant bessere Werte im Vergleich mit den Einzeldosierungen. Unter den einzelnen Kombinationen fand sich kein signifikanter Unterschied, es waren also die Kombinationen mit niedrigem Dosen genauso wirksam wie mit hohen Dosen. In einer weiteren Arbeit zeigt D'Angio (24) die radiosensibilisierende Wirkung von Actinomycin-D, wobei die Kombination niedriger Dosen genauso wirksam ist wie hohe Dosen. Ein zeitlicher Zusammenhang der einzelnen Applikationen besteht nach D'Angio nicht. Actinomycin-D soll latente Röntgenstrahlen aktivieren können. Fujjwara (25) fand eine Steigerung der

Strahlensensibilität nur bei Prämedikation oder gleichzeitiger Applikation, bei Nachbestrahlung fand er lediglich einen additiven Effekt. Die Ursachen dafür sind, daß das Zytostatikum erstens Komplexe mit den Zellen bildet, die für die Röntgenstrahlen besser angreifbar sind, zweitens verändert die Bestrahlung die Permeabilität der Membran für wenige Minuten und drittens besteht eine Beziehung zwischen Wirkungsmechanismus des Mittels und seiner verändernden Wirkung auf die Radiosensibilität. Daraus ergeben sich zwei Hauptgruppen: Mittel, die nur gleichzeitig wirken, wie alkylierende Substanzen, und Mittel, die keine zeitliche Beziehung zur Bestrahlung haben. Ernest (26) konnte aber bei Untersuchungen mit Gewebeskulturen keine Potenzierung mit Actinomycin-D und Röntgenstrahlen nachweisen, lediglich verschiedene Grade der Addition. Der größte Effekt wurde erreicht, wenn das Mittel einige Tage nach der Bestrahlung gegeben wurde, eine Potenzierung konnte jedoch nicht erreicht werden. Eine Addition gelingt nur, wenn schon jedes Mittel allein die Zellpopulation schädigen kann.

In unseren Versuchen ist diese Forderung gewährleistet, da schon niedrige Actinomycin-C Dosen allein eine zellschädigende Wirkung haben. Klingerman (27) bestätigt durch klinische Beobachtungen am Bronchuscarcinom, daß Actinomycin-D die lokale und allgemeine Reaktion von Röntgenstrahlen verstärkt. Eine niedrige Röntgendosis bekommt durch Zusatz von Actinomycin-D die gleiche Wirkung wie eine hohe Röntgendosis.

Kombinationsversuche des Mitosehemmers SP-I mit ionisierenden Strahlen bestätigen wieder den Potenzierungseffekt bei gleichzeitiger Anwendung beider Mittel. Niedrige Dosen SP-I, die selbst keinerlei Einfluß auf das Tumorstadium zeigen, potenzieren die Wirkung einer einmaligen Röntgenbestrahlung von 300 R. Bestrahlt man nun fraktioniert mit 3×100 R, erzielt man in Kombination mit SP-I eine etwas bessere Hemmung wie bei der einzeitigen Bestrahlung. Eine Bestrahlung mit 500 R oder 2×500 R zeigt keinen

Potenzierungseffekt, da die ionisierenden Strahlen allein schon eine Tumorerhellung bewirken. Das gleiche Ergebnis erhält man, wenn man die Zytostatikumdosierung steigert, dadurch läßt sich keine weitere Wachstumshemmung mehr erreichen. Eine Potenzierung läßt sich also nur bei gleichzeitiger Anwendung einer niedrigen Zytostatikumdosierung und einer niedrigen Röntgendosierung nachweisen.

Klinische Beobachtungen über eine Kombinationsbehandlung mit SP-I sind widerspruchsvoll. So findet Hubacher (28) beim Mamma- und Cervixcarcinom durch die Kombinationsbehandlung nach 4 Jahren eine signifikant längere Überlebenszeit gegenüber der Bestrahlung und Operation allein. Während der ersten 3 Jahre ist die Überlebenszeit bei den mit Kombination behandelten Patienten nicht signifikant länger, die Metastasen werden jedoch gut beeinflusst. Beim Lungenkarzinom zeigt sich bereits im ersten Jahr eine deutliche Besserung der Überlebensrate und bleibt bis zum 5. Jahr bestehen. Das Magencarcinom spricht auf Kombination mit SP-I relativ rasch und gut an, nach 5 Jahren unterscheiden sich die Werte nicht mehr signifikant von der Bestrahlung allein. Krishnamurthi (29) erzielt beim Cervixcarcinom durch die Kombination, Operation-Röntgenbestrahlung-SP-I-Behandlung viel bessere Erfolge im Vergleich zur Kontrollgruppe, die nur operiert und bestrahlt wurde. Blumenberg (30) erzielt durch eine zusätzliche SP-I Gabe zur Bestrahlung, kombiniert mit Endoxanstößen, gute Erfolge beim Lymphosarkom und beim Mammacarcinom.

Im Gegensatz zu diesen günstigen Erfolgen stehen die Beobachtungen von Edward (31) und Friedrich (32). Nach Edward haben Kombinationsversuche mit SP-I und Röntgenstrahlen an Patienten mit inoperablem Bronchialcarcinom keine günstigere Wirkung im Vergleich zur Bestrahlung allein. Es bestand jedoch keine Beziehung zwischen Tumorrückgang und höchster Dosis des Zytostatikums; auch Patienten, die geringste Dosen von SP-I in Kombination mit Röntgenstrahlen bekamen, hatten eine längere Überlebenszeit, die toxischen Nebenerscheinungen waren jedoch zu hoch. Nach Friedrich (32)

zeigt die Kombination von Bestrahlung und SP-I beim Mammacarcinom keinen Vorteil gegenüber der alleinigen Bestrahlung, die toxischen Nebenerscheinungen wurden durch die Kombination nicht gesteigert.

Nach unseren Ergebnissen wäre eine Kombinationsbehandlung eben nur sinnvoll, wenn man gleichzeitig die Einzeldosen reduziert. Eine Kombination hoher Einzeldosen zeigt auch in unseren Versuchen keinen Vorteil gegenüber der Strahlen- oder Chemotherapie allein, die Toxizität wird jedoch erhöht.

Unsere Versuche zeigen, daß durch die Kombination von Röntgenstrahlen mit Natulan eine Potenzierung der tumorhemmenden Eigenschaften angenommen werden muß. Eine niedrige Natulandosis zeigt keinerlei Einfluß auf das Tumorstadium, auch eine Bestrahlung von 300 R läßt das Wachstum unbeeinflusst. Die kombinierte Anwendung beider Behandlungsmethoden zeigt jedoch einen deutlichen Hemmeffekt. Durch eine Verdoppelung der Natulandosis bei gleicher Röntgendosis läßt sich die Hemmung nicht mehr steigern. Nimmt man nun eine Natulandosis, die selbst schon eine tumorhemmende Wirkung hat und bestrahlt zusätzlich mit 300 R, so erreicht man durch diese Kombination eine weitaus größere Hemmung des Tumorstadiums als wenn man eine der beiden Methoden getrennt anwenden würde. Eine Verdoppelung der Natulandosis läßt keine Wirkungssteigerung gegenüber der Kombinationsbehandlung mit der halben Menge erkennen. Nach Berneis (33,34) führt die kombinierte Einwirkung von ionisierenden Strahlen und Natulan zu einem wesentlich stärkeren Abbau der DNS als aufgrund der linearen Superposition zu erwarten wäre. Der Synergismus ist am ausgeprägtesten, wenn der Zusatz von Natulan unmittelbar der Bestrahlung folgt. Dieser Effekt ist als Folge der Bildung instabiler Peroxide während der Bestrahlung aufzufassen. Die bei der Bestrahlung entstehenden Peroxide zerfallen zum größten Teil innerhalb der ersten zwei bis drei Stunden unter Bildung freier Radikale. Diese

können als Startradikale bei der Autoxydation von Natulan wirken und daher den Abbau der DNS beschleunigen. Die von uns gefundene Potenzierung durch niedrige Natulandosen in Kombination mit einer niedrigen Röntgendosis wäre also eine Folge der bei der Bestrahlung entstehenden Peroxide, die zusammen mit der unmittelbar folgenden Natulaninjektion den Abbau der DNS beschleunigen und so für die Potenzierung verantwortlich sind. Wahrscheinlich werden schon durch niedrige Natulandosen sämtliche für den Synergismus verantwortlichen Radikale erfaßt, so daß eine Erhöhung der Zytostatikumdosis keinen Einfluß auf den DNS-Abbau mehr haben kann.

Kombinationsversuche mit Endoxan in verschiedenen Dosierungen und einer konstant niedrigen Röntgendosis zeigen eine deutliche Überlegenheit dieser Behandlung. Die Potenzierung zeigt sich nur bei gleichzeitiger Gabe von Zytostatikum und Bestrahlung in niedriger Dosierung, wobei die alleinige Gabe von Zytostatikum oder Röntgenstrahlen keine Minderung des Tumorwachstums zeigt.

Chevallier (35) hat in Tierversuchen die zellschädigende Wirkung im zeitlichen Zusammenhang zwischen Bestrahlung und Endoxaninjektion untersucht. Nach seinen Untersuchungen ist der Effekt am ausgeprägtesten, wenn die Bestrahlung dem Zytostatikum vorausgeht. Endoxan vor der Bestrahlung appliziert soll die Strahlenwirkung vermindern. Eine gleichzeitige Gabe am gleichen Tag soll den maximalen Effekt haben.

Ob ein zeitlicher Zusammenhang zwischen den Applikationsformen besteht, kann durch unsere Versuche nicht beurteilt werden, da der Bestrahlung zwei Endoxaninjektionen vorausgingen, am Bestrahlungstag gleichzeitig eine Injektion erfolgte und an vier weiteren Tagen je eine Endoxaninjektion gegeben wurde. Wir haben also in unserer Versuchsanordnung versucht, einen zytostatischen Spiegel über sieben Tage gleichmäßig zu halten, um dadurch die Wirkung der ionisierenden Strahlen günstig zu beeinflussen. Im Gegensatz zu den Beobachtungen von Chevallier (35) stehen die Untersuchungen von René du Mesnil de Rochement (36), der Ratten mit Jensen-Sarkom bestrahlte und

Endoxan zu verschiedenen Zeitpunkten verabreichte. Kriterium für die Wirksamkeit der Behandlung war eine histologische Untersuchung, wobei die Zahl der Tumorzellen pro Gesichtsfeld für die verschiedenen Behandlungserfolge ausschlaggebend war. Die schwächste Wachstumsaktivität zeigte die Gruppe, die vor der Bestrahlung mit Endoxan behandelt wurde, während eine gleichzeitige Applikation wenig Abnahme der Tumorzellen zeigte und eine Bestrahlung, die der Endoxangabe folgte, keine Wirkung zeigte. Chevallier (37) kombiniert Endoxan in verschiedenen Dosierungen mit einer Lokalbestrahlung des Knochenmarks von Ratten. Er fand, daß niedrige Endoxandosen (3mg/kg) und hohe Endoxandosen (15mg/kg) kombiniert mit einer konstanten Röntgendosis keine Summation zeigen, während mittlere Dosen mit der gleichen Strahlendosis kombiniert eine Summation zeigen. Schneider (38) untersucht an Implantationsgeschwülsten den zeitlichen Zusammenhang zwischen Endoxan und Bestrahlung. Auf eine alleinige Telekobaltbestrahlung von 6000 R waren die Impftumoren nicht weniger empfindlich als auf eine Kombinationstherapie. Durch die Kombination läßt sich jedoch eine der beiden Dosen reduzieren (entweder Röntgenbestrahlung oder Zytostatikum), so daß es zu einer Summation beider Therapieeffekte kommt. Eine lokale Strahlenbehandlung unter Nahbestrahlungsbedingungen und nachfolgender fraktionierter Chemotherapie erwies sich als besser. Saito (39) sagt, daß der Behandlungserfolg von der Reihenfolge Zytostatikum - Bestrahlung und vom Alter des überpflanzten Tumors abhängig ist. Die besten Ergebnisse werden durch Bestrahlung, gefolgt von Zytostatikumbehandlung bei jungen Impftumoren erzielt, wobei jedoch keine Addition gefunden werden konnte. Auch Fredrik (40) findet mit der Kombination keinen signifikanten Unterschied gegenüber der Endoxanbehandlung allein. Maisin (41) findet keine Potenzierung, aber eine Addition durch eine Kombinationstherapie, wobei alkylierende Substanzen eine gering verstärkende Wirkung haben und Antimetabolite eine

gewisse Addition zeigen. Die lokale Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Tumor kann durch minimale Dosen von Zytostatika im Sinne einer Addition gesteigert werden. Durch die Kombinationstherapie können radioresistente Tumoren radiosensibel gemacht werden. Hammer (42) berichtet über die Kombination von Bestrahlung und Endoxanstößen. Die Therapie war gut verträglich, eine Steigerung der Toxizität wurde nicht beobachtet. Hammer sieht in einer Kombinationsbehandlung keine gegenseitige Beeinflussung der beiden Mittel. Er sagt, daß bei einer Zytostatikums-therapie einzelne Tumorzellnester stehen bleiben, die dann durch eine zusätzliche Bestrahlung noch ausgerottet werden sollen. Deshalb ist eine Verminderung der Dosis einer der beiden Komponenten nicht erlaubt (42).

Klinische Ergebnisse sind widerspruchsvoll. Während Scholze (43) über günstige Ergebnisse einer Kombinationsbehandlung beim inoperablen Bronchialcarcinom mit Endoxan und Supervolttherapie berichtet, findet Falkson (44) für Endoxan keine radiosensibilisierende Wirkung, die er jedoch für Actinomycin-D, Natulan und 5-FU bestätigt. Unsere Ergebnisse sprechen für eine günstige Wirkung der Kombination mit Endoxan und ionisierenden Strahlen. Durch eine günstige Kombination kann eine Potenzierung der Einzelwirkungen erzielt werden, die sich jedoch nur bei Anwendung niedriger Dosen beobachten läßt; hohe Endoxandosen bewirken keine Potenzierung.

Unsere Kombinationsversuche zeigen, daß Zytostatika verschiedenen Angriffspunktes, in niedriger Dosierung angewandt, die Wirkung der ionisierenden Strahlen auf einen relativ strahlenunempfindlichen Transplantattumor, der vom menschlichen Kolon stammt, potenzieren können. Zwischen den einzelnen Zytostatika besteht kein nennenswerter Unterschied im Hinblick auf den Potenzierungseffekt. Die potenzierende Wirkung ist vielmehr dosisabhängig. Während man durch gleichzeitige Applikation niedriger Zytostatikumsdosen die Wirkung einer geringen Röntgendosis potenzieren kann, erreicht man mit hohen Dosen des Zytostatikums höchstens eine Addition der Tumorchemmung. Die

toxischen Nebenerscheinungen werden bei niedrig gehaltener Dosierung durch die Kombination nicht erhöht, während höhere Dosen eine deutliche Zunahme der Toxizität erkennen lassen. Ziel einer klinischen Tumorbehandlung wäre, die toxischen Nebenerscheinungen durch Reduktion der Einzeldosen zu vermindern und gleichzeitig eine Potenzierung der tumorhemmenden Eigenschaften durch geeignete Kombination zu erreichen.

Kann man auch die Ergebnisse der Tierversuche nicht direkt auf den Menschen übertragen, so findet sich doch mit den bereits vorliegenden Ergebnissen eine weitgehende Übereinstimmung.

Zusammenfassung:

Im Tierexperiment an Goldhamstern wurde die das Tumorstadium hemmende Wirkung verschiedener Zytostatika (SP-I; Fluoruracil; Endoxan; Sanamycin; Natulan und Cytosin-Arabinosid) und ionisierender Strahlen sowie ihre Wirkung in verschiedenen Kombinationen miteinander untersucht. Der vom menschlichen Kolon stammende Humantumor, GW-39, der zur dauerhaften Transplantation in die Hamsterbackentasche gebracht wurde, erwies sich als relativ strahlenresistent. Durch eine Röntgendosis von 300 R konnte keine Wachstumsminde- rung des Tumors erzielt werden; 500 R verlangsamten die Geschwindigkeit des Tumorstadiums, doch selbst mit 1500 R konnte der Tumor nicht ausgerottet werden. Bei Kombination einer niedrigen Zytostatikumdosis mit einer geringen Strahlendosis konnte die tumorhemmende Wirkung der Einzeltherapeutika potenziert werden. Dabei verhielten sich die verschiedenen Zytostatika im Hinblick auf den Potenzierungseffekt annähernd gleich. Vergleicht man nun die prozentualen Hemmeffekte der einzelnen Zytostatika untereinander, so erweist sich eine Therapie mit 30y/kg/die Sanamycin, kombiniert mit einer Röntgenbestrahlung von 300 R am wirksamsten, die Werte für 3x4mg/kg/die Cytosin-Arabinosid; 100mg/kg/die SP-I; 12,5mg/kg/die Fluoruracil und 15mg/kg/die Endoxan, alle kombiniert mit 300 R liegen etwas niedriger. Natulan in Dosen von 30mg/kg/die und 60mg/kg/die kombiniert mit 300 R zeigt zwar deutlich einen Potenzierungseffekt, ist aber nicht so wirksam wie die oben genannten Mittel. Die wirksamste Dosis für Natulan im Kombinationsversuch beträgt 45mg/kg/die. Durch die Steigerung entweder der Zytostatikumdosis oder der Röntgenbestrahlung in der Kombination konnte die das Tumorstadium hemmende Wirkung nicht erhöht werden.

Zusammenfassend kann man sagen, daß eine Potenzierung der das Tumorstadium hemmenden Eigenschaften der Zyto-

statika und der Röntgenstrahlen nur durch die Kombination niedriger Dosen zu erreichen ist. Die toxischen Eigenschaften der einzelnen Therapeutika werden durch die Kombination niedriger Dosen nicht gesteigert; dagegen steigt bei Anwendung höherer Dosen die Toxizität deutlich an, während die wachstumshemmende Wirkung annähernd gleich bleibt.

Literaturverzeichnis:

1. Bauer, K.H.: "Das Krebsproblem". Springer Verlag (1963), S.808.
2. Bane, H.N., J.T. Conrad, and G.S. Tarnowski: Combination therapy of malignant tumors with ionizing radiations and chemicals: A review. Cancer Res. 17, 551 (1957).
3. Hodnett, E.M.: Drugs used with radiation in the treatment of cancer. Cancer Chemother. Rep. 32, 55 (1963).
4. Goldenberg, D.M., S. Witte und K. Elster: GW-39: A new human tumor serially transplantable in the golden hamster. Transplantation 4, 760-763 (1966).
5. Goldenberg, D.M., S. Witte und K. Elster: Ein neuer, heterolog transplantierbarer Human-Tumor, GW-39, als Testsystem für chemotherapeutische Versuche. Vortrag am deutschen Krebskongress 1966. In Krebsforschung und Krebsbekämpfung (Verlag Urban und Schwarzenberg, München/Berlin) Bd. 6 (1967).
6. Goldenberg, D.M.: Die Verwendung einiger neuer Human-Tumorstämme in der experimentellen Krebsforschung. Arch. Geschwulstforsch. 29, 1-35 (1967).
7. Goldenberg, D.M. und H. Götz: (in Vorbereitung).
8. Goldenberg, D.M., S. Witte, B. Hindringer und G. Hartmann: Zur experimentellen Chemotherapie eines menschlichen Adenocarcinoms in der Backentasche des Goldhamsters: Die Wirkung von Actinomycin-C. Arzneim.-Forschung (Drug Res.) 16, 808-812 (1966).
9. Creasey, W.A., et al.: Biochemical and pharmacological studies with 1- β -D-Arabinofuranosylcytosine in man. Biochem. Pharmacol. 15, 1417-1428 (1966).
10. Talley, R.W., et al.: Clinical pharmacology and human antitumor activity of cytosine arabinoside. Cancer 20, 809-816 (1967).
11. Little, J.B., and Parups, D.: Radiation effects on DNA synthesis and cell division in human cell cultures with long generation time. Radiation Res. 31, 606 (1967).
12. Schmidt, G.G.: Grundlagen der zytostatischen Therapie. Mitteilungsdienst. Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebskrankheiten. 4, 295-368 (1966).
13. Allaire, F.J.: Cancer Chemotherapy with 5-FU alone and in combination with X-Ray therapy. Cancer Chemother. Rep. 14, 59-73 (1961).
14. Foye, Jr., L.V., et al.: The potentiation of radiation effects with 5-FU. Cancer Chemother. Rep. 6, 12-15 (1960).

15. Hall, B.E., and Good, J.W.: Advanced neoplastic disease-treatment with 5-FU and irradiation. Calif. Med. 95, 303 (1961).
16. Gollin, F.F., et al.: Combined chemotherapy and irradiation in inoperable bronchogenic carcinoma. Cancer 15, 1209 (1962).
17. Gollin, F.F., Ansfield, F.J. und Vermund, H.: Behandlung inoperabler Bronchialcarcinome durch Kombination von Chemotherapie und Bestrahlung. Dtsch. med. Wschr. 89, 2140-6 (1964).
18. Charles, G., et al.: Combined 5-Fluorouracil and supervoltage radiation therapy in the palliative management of advanced gastro-intestinal cancer: A pilot study. Mayo Clinic Proc. 39 (1964).
19. Aaron, G., Fingerhut, and Barnett, M.B.: X-Ray therapy and combined therapy (X-Ray and 5-Fluorouracil) in the treatment of cancer of the lung. Dis. Chest 49 (1966).
20. Hackmann, C.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Actinomycin-C bei bösartigen Geschwülsten. Z. Krebsforsch. 58, 607-613 (1952).
21. Ranninger, Klaus, and Melvin, L., Griem, M.D.: Modification of radiation response of tumors by Actinomycin-D. Amer. J. Roentgen. 96 (1966).
22. Charlotte, L., et al.: Testicular damage resulting from Actinomycin-D, X-Radiation and their combination in CAF mice. Radiat. Res. 26, 584-592 (1966).
23. Giulio, J., D'Angio, G.J., et al.: The enhanced response of the Ridgway Osteogenic Sarcoma to Roentgen Radiation combined with Actinomycin-D. Cancer Res. 25, 1002-7 (1965).
24. Giulio, J., D'Angio, G.J., et al.: Potentiation of X-Ray by Actinomycin-D. Radiology 73, 175-177 (1959).
25. Fujjwara, Y.: The combined action of anti-tumor chemicals and 60 Co-Gamma-Ray on the mouse strain. Kobe I Med Sci 10, 227-55 (1964).
26. Ernest, L., Schoeninger, E.L.: Studies of the combined effect of Actinomycin-D and X-Radiation. Radiology 79, 310-315 (1962).
27. Klingerman, M.M.: Present status of combined radiation therapy and chemotherapy. Progr. Radiat. Ther. 3, 183-99 (1965).
28. Hubacher, O.: Therapie karzinomatöser Endstadien mit SP-G und SP-I. Dtsch. med. Wschr. 89, 254 (1964).
29. Krishnamurthi, S.: Studies of chemical sensitization in the radiotherapy of oral and cervical carcinomas. Cancer 20, 822-5 (1967).

30. Blumenberg, F.W.: Möglichkeiten der Malignombehandlung durch Kombination von Roentgenstrahlen mit medikamentöser Therapie. *Med. Welt* 23, 1267-71 (1964).
31. Edward, A., and Langdon, E.A.: Early results of combined radiation and chemotherapy in the treatment of malignant tumors. *Radiology* 81, 1008-1013 (1963).
32. Friedrich, R.: Über den Wert eines zusätzlich zur chirurgisch-radiologischen Behandlung des Mamma-Carcinoms verabreichten Podophyllo-toxin-Präparates. *Radiol. Clin. (Basel)* 34, 142-6 (1965).
33. Berneis, K.: Synergism between ionizing radiation and a cytotoxic Methylhydrazine derivative. *Experientia* 21, 318 (1965).
34. Berneis, K.: The enhancement of the after effect of ionizing radiation by a cytotoxic methylhydrazine derivative. *Europ. J. Cancer* 2, 43-9 (1966).
35. Chevallier, A.: Etude de l'action combinée du cyclophosphamide (Endoxan) et du rayonnement x sur les cellules médullaires chez le rat. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 156, 376 (1962).
36. R. du Mesnil de Rochemont: Therapeutische Erfahrungen mit der Kombination von Röntgenstrahlen und einem Zytostatikum in Modellversuchen am Jensen-Sarkom der Ratte. *Strahlenther.* 109, 211 (1959).
37. Chevallier, A.: Study of the combined action of cyclophosphamide and ~~an~~ irradiation localized on the bone marrow in the rat. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 158, 844-6 (1964).
38. Schneider, R.: Beitrag zur Wirkungsweise einiger Zytostatika und ionisierender Strahlen. *Strahlenther.* 124, 75-85 (1964).
39. Saito, T.: Effect of the combined treatment of radiation and carcinostatic agents on Yoshida-sarcoma cells. *Nippon Acta Radiol* 25, 908-29 (1965).
40. Fredrik, J., et al.: Hyperbaric Oxygen, whole-body X-Irradiation and Cyclophosphamide combination therapy. Mouse Leukemia L 1210. *J. nat. Cancer Inst.* 36 (1966).
41. Maisin, H.: Effets de l'association de Cytotoxiques et de rayon X sur la moelle osseuse du rat. *Acta Clin. Belg.* 21 (1966).
42. Hammer, B.: Zur radiologisch-zytostatischen Kombinationsbehandlung maligner Tumoren. *Wien. med. Wschr.* 114, 476-9 (1964).
43. Scholze, R.: Erfahrungen bei der chemotherapeutischen und radiologischen Kombinationsbehandlung des inoperablen Bronchialcarcinoms. *Dtsch. Gesundheitswesen* 20, 74-8, 14 (1965).
44. Falkson, G.: Combined cancer chemotherapy and radiotherapy in the treatment of human cancer. *S. Afr. J. Radiol.* 3 (1965).

Lebenslauf.

Ich, Erika Anna Maria Ammersdörfer, wurde am 12. Dezember 1942 als jüngstes von drei Kindern des Exportleiters Wilhelm Ammersdörfer und dessen Ehefrau Katharina, geb. Falk, in Nürnberg geboren.

Von 1949 bis 1951 besuchte ich die Nürnberg-Laufamholzer Volksschule, um dann 1952/53 in die 4. Klasse der Wilhelm-Löhe-Volksschule in Nürnberg überzuwechseln.

Anschließend erfolgte im Jahre 1953 mein Eintritt in das Realgymnasium der Wilhelm-Löhe-Schule in Nürnberg, an der ich im Juni 1962 mein Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1962/63 immatrikulierte ich mich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg für das Medizinstudium. Nach zwei vorklinischen Semestern bestand ich am 31. Oktober 1963 den naturwissenschaftlichen Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung, nach drei weiteren Semestern am 3. Mai 1965 die ärztliche Vorprüfung. Das Staatsexamen bestand ich nach sechs klinischen Semestern am 12. Juli 1968 an der Universität Erlangen-Nürnberg.

Erika Ammersdörfer

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
